

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001067

International filing date: 27 January 2005 (27.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-024118  
Filing date: 30 January 2004 (30.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

31. 1. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 4 年    1 月 3 0 日  
Date of Application:

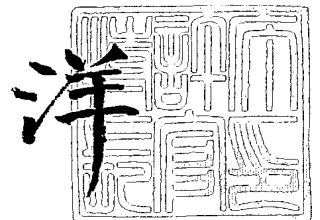
出 願 番 号                      特 願 2 0 0 4 - 0 2 4 1 1 8  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 4 - 0 2 4 1 1 8 ]

出      願      人                      山之内製薬株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    3 月    9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 0000003363  
【提出日】 平成16年 1月30日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/663  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
    【氏名】 柿元 周一郎  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
    【氏名】 田村 誠司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
    【氏名】 永倉 透記  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000006677  
    【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100089200  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 長井 省三  
    【電話番号】 03-5916-5530  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100098501  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 森田 拓  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100109357  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 矢野 恵美子  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 005348  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

ミノドロン酸若しくはその塩を有効成分として含有する  $P2X_2/3$  及び/又は  $P2X_3$  受容体阻害剤。

## 【請求項 2】

侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛からなる疼痛（但し、多発性骨髄腫に伴う骨痛を除く）の予防もしくは治療剤である請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 3】

癌性疼痛の予防もしくは治療剤である請求項 2 記載の剤。

## 【請求項 4】

骨痛の予防もしくは治療剤である請求項 2 記載の剤。

## 【請求項 5】

癌の骨転移を生じた患者における骨痛の予防もしくは治療剤である請求項 3 若しくは 4 記載の剤。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】P2X受容体阻害剤

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬、殊にミノドロン酸を有効成分として含有するP2X<sub>2/3</sub>, <sub>3</sub>受容体阻害剤並びに鎮痛剤に関する。

## 【背景技術】

【0002】

ミトコンドリアで産生されるadenosine 5'-triphosphate (ATP) は、細胞内でのエネルギー通貨としての役割以外に、細胞膜上に存在するチャネル型のP2X受容体やG蛋白質共役型のP2Y受容体を介して情報伝達、細胞死などにおいて重要な役割を果たしている。その中でP2X受容体のサブタイプのP2X<sub>2/3</sub>受容体及びP2X<sub>3</sub>（以下、P2X<sub>2/3</sub>, <sub>3</sub>受容体と略記する）は、痛覚伝達を担う知覚神経に特異的に発現しており、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛の様々な痛みに関わる分子として知られている。例えば、癌性疼痛において、傷害を受けた細胞や癌細胞から放出されたATPは知覚神経の末梢端および中枢端に存在するP2X<sub>2/3</sub>, <sub>3</sub>受容体を刺激して痛みを発生する[Burnstock G., Trends Pharmacol. Sci., 22, p182 (2001)]。

P2X<sub>1</sub>, <sub>2/3</sub>, <sub>3</sub>受容体拮抗薬であるtrinitrophenyl (TNP)-ATPや選択的P2X<sub>2/3</sub>, <sub>3</sub>受容体拮抗薬A-317491を用いた各種疼痛モデルにおける試験結果（例えば、Honore P. Pain, 96, p99 (2002)、およびJavis M.F., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 99, p17179-84 (2002)）より、P2X<sub>2/3</sub>, <sub>3</sub>受容体を阻害する薬剤は、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛における痛みの治療あるいは予防に有効であることが示されている。よって、P2X<sub>2/3</sub>, <sub>3</sub>受容体機能阻害作用をもつ化合物は新しいタイプの疼痛治療薬あるいは疼痛予防薬として期待される。

P2X<sub>2/3</sub>, <sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物としては、A-317491等のN-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル]ベンザミド誘導体（例えば、特許文献1）、およびジヌクレオシド・ポリフォスフェート誘導体（例えば特許文献2）の報告がある。また、癌患者に対する臨床試験において疼痛スコアの低減が観察されることが報告された抗癌剤suraminが、非選択的P2X、P2Y受容体拮抗薬である事が報告されている（Pharmacol. Rev., 50, p 413 (1998)）。

【0003】

一方、骨吸収抑制作用を有するビスホスホネートの1つであるミノドロン酸（1-ヒドロキシ-2-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）エタン-1,1-ビスホスホン酸）又はその塩は、縮合複素環骨格を有するビスホスホン酸化合物であり、特許文献3および4には、優れた骨吸収抑制作用、抗炎症作用、解熱鎮痛作用を有し、ページェット病、高カルシウム血症、癌の骨転移、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ等の炎症性関節疾患に伴う骨吸収の亢進等の骨吸収を抑制し、骨量の減少を防止し或いは骨吸収亢進に伴う血清カルシウム値の上昇等を防止または低下させる薬剤として使用できると記載されている。明細書にはミノドロン酸の骨吸収抑制作用を裏付ける血清カルシウム低下を示す薬理試験が開示されるが、解熱鎮痛作用については何等具体的開示が無い。

また、ミノドロン酸は、ヒトの臨床において临床上許容される投与量・投与頻度において、多発性骨髄腫に伴う骨吸収の抑制作用と多発性骨髄腫自体の進展抑制作用の両作用を有し、多発性骨髄腫やその骨病変の治療作用を有することが報告されている（特許文献5参照）。多発性骨髄腫の骨病変としては、多発性骨髄腫によって亢進される骨吸収に伴う、骨痛、骨融解、骨折、骨格破壊、及び／または、骨密度の低下等が挙げられ、ミノドロン酸水和物6mgを1日1回経口投与した多発性骨髄腫患者において、24週後に鎮痛剤の使用量が低減し骨痛が改善されたことが報告されている。

しかしながら、ミノドロン酸の直接的な鎮痛作用を示す知見は、現在まで何等報告が無い。

なお、ビスホスホネート化合物中には、直接的な鎮痛作用を有するものが報告されてい

る。例えば、パミドロネートとクロドロネートはtail-flick試験等において用量依存的な鎮痛作用を有していた (Bonabello A. Pain, 91, p269 (2001))、ラット癌性疼痛モデルにおいてゾレドロネートを19日間連続投与すると、骨量の改善と癌性疼痛に伴う機械アロディニアと機械痛覚過敏の抑制がみられた (Walker K. Pain, 100, p219 (2002))。しかしながら、その作用機序は不明であり、ビスホスホネートに共通する薬理作用との報告は無い。

#### 【0004】

【特許文献1】 国際公開W002/094767号パンフレット

【特許文献2】 特開2003-238418号公報

【特許文献3】 特公平6-99457号公報

【特許文献4】 国際公開94/00462号パンフレット

【特許文献5】 国際公開00/38694号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

#### 【0005】

P2X<sub>2/3</sub>,<sub>3</sub>受容体阻害に基づく、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛の治療あるいは予防に有効な、新しいタイプの疼痛治療薬あるいは疼痛予防薬の開発が望まれている。

【課題を解決するための手段】

#### 【0006】

本発明者等はP2X<sub>2/3</sub>,<sub>3</sub>受容体を阻害する新しいタイプの化合物を鋭意探索していたところ、骨吸収抑制作用を有するビスホスホネートの1種であるミノドロロン酸が良好なP2X<sub>2/3</sub>,<sub>3</sub>受容体阻害作用を有し、さらにP2X<sub>2/3</sub>,<sub>3</sub>受容体が関与する各種疼痛モデルにおいて良好な鎮痛作用を有することを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は、ミノドロロン酸若しくはその塩を有効成分として含有するP2X<sub>2/3</sub>及び/又はP2X<sub>3</sub>受容体阻害剤、殊に鎮痛剤に関するものである。更に詳しくは、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛からなる疼痛（但し、多発性骨髄腫に伴う骨痛を除く）の予防もしくは治療剤、特に癌性疼痛や骨痛の予防もしくは治療剤、中でも癌の骨転移を生じた患者における骨痛の予防もしくは治療剤に関する。

【発明の効果】

#### 【0007】

本発明の、「P2X<sub>2/3</sub>及び/又はP2X<sub>3</sub>受容体阻害剤」は、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛からなる様々な痛みに関わる分子として知られているP2X<sub>2/3</sub>,<sub>3</sub>受容体の機能を阻害することから、P2X<sub>2/3</sub>,<sub>3</sub>受容体が痛みの伝達に関与している各種疼痛の予防もしくは治療に有用である。

殊に、ミノドロロン酸は骨組織への親和性が高く、骨組織への移行性が高いことから、癌や炎症・神経障害に伴う骨の痛み（骨痛）の予防もしくは治療剤として有用である。癌性疼痛の1つである癌に伴う骨痛は、癌細胞が破骨細胞を活性化し、骨密度を低下させ骨への浸潤が進行すると、癌細胞や障害を受けた周辺細胞から放出されたATPが骨膜等の近くの神経終末に存在するP2X<sub>2/3</sub>,<sub>3</sub>受容体を刺激して痛みを伝達することによって生じる。癌後期には、転移した腫瘍による神経の圧迫に起因する神経因性疼痛も加わると考えられている。よって、ミノドロロン酸を有効成分とする本発明のP2X<sub>2/3</sub>及び/又はP2X<sub>3</sub>受容体阻害剤は、癌の骨転移を生じた患者における骨痛の予防もしくは治療剤として特に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0008】

本発明において、ミノドロロン酸若しくはその塩としては、ミノドロロン酸 (minodronic acid) 若しくはその製薬学的に許容される塩であり、塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩が挙げられる。

また、これらの水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質であってもよい。例えば、ミノドロン酸を経口投与用固形製剤として用いる場合はミノドロン酸水和物を用いるのが好ましい。

侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛としては、痛みの生じる部位、痛みの程度、原因疾患等にかかわらず、P2X<sub>2/3</sub> 受容体の関与する、癌やその他の疾患に伴う、各種刺激に起因する或いは炎症や神経障害によって引き起こされる各種の疼痛である。例えば、各種癌による痛み、糖尿病の神経障害に伴う痛み、ヘルペスなどウイルス性疾患に伴う痛み、変形性関節症や慢性リウマチに伴う痛み、後頭神経痛、偏頭痛等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0009】

本発明の治療剤は、必要に応じて他の薬剤と併用されても良い。他の鎮痛剤と併用されてもよく、例えば、オピオイド（モルヒネ、ファンタニール）、ナトリウムチャンネル遮断剤（ノボカイン、リドカイン）、NSAID（アスピリン、イブプロフェン）、Cox-2阻害剤（セレコキシブ、ロフェコキシブ）等との併用が挙げられる。また、癌性疼痛に使用されるときは、化学療法剤等の抗癌剤と併用することができる。

#### 【0010】

本発明の治療剤は、ビスホスホネートの1種又は2種以上と、製薬学的に許容される担体、具体的には、通常製剤化に用いられる薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明の経口投与用の固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどからなる、糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

#### 【0011】

経口投与用の液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与用の注射用組成物としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【0012】

投与量は、患者の体重、症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

経口投与の場合、1日の投与量は、約0.1から200mg、好ましくは約1から100mg、最も好ましくは約1から50mgが適当である。これを1日1回あるいは2ない

し4回に分けて投与するか、2～14日毎に1回あるいは1ヶ月に1回で投与してもよい。静脈投与される場合は、1回の投与量が約0.01から100mg、好ましくは約0.1から10mg、更に好ましくは約0.5から5mgが適当であり、これを2～6週に1回、好ましくは3～5週に1回、より好ましくは、4週に1回、10～60分、好ましくは30分かけて、点滴静脈内投与することができる。

#### 【実施例】

##### 【0013】

以下に、本発明の治療剤の効果を示す試験例を示す。なお、本発明の範囲は以下の試験例により何等限定されることはない。

##### 試験例1：P2X<sub>2/3</sub>受容体阻害活性

試験は、Br. J. Pharmacol., 108, p436 (1993)を参考に以下の様にして行った。

ラット型P2X<sub>2/3</sub>受容体を強制発現させたCHO細胞を、10% fetal bovine serum (FBS), 100 unit/ml penicillin, 100 μg/ml streptomycinおよび400 μg/ml G-418を含むHam's F-12 nutrient mixtureを用い、5% CO<sub>2</sub>, 37℃条件下で培養した。細胞を試験前日に約6x10<sup>4</sup> cells/wellの密度で96-well培養プレート上に播種し、apyrase 2 unit/mlを含む培地で24時間培養した。試験当日に培地を除去した後、被験物質、275 μM [<sup>14</sup>C]-guanidine hydrochloride (guanidium) および4 μM αβ-methylene ATP (αβ-meATP) を含む反応バッファーにて15分間室温でインキュベートした。氷冷した洗浄バッファーで4回洗浄し、0.1N NaOHを加え5分間振盪し、次いでmicroscint-PSを加え10分間振盪した後放射活性を測定し、P2X<sub>2/3</sub>受容体の機能を50%阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>値) を求めた。

結果を下表に示す。本発明のミノドロン酸はP2X<sub>1, 2/3, 3</sub>受容体拮抗薬であるTNP-ATPには劣るものの、非選択的P2X、P2Y受容体拮抗薬suraminと同等以上の良好な受容体阻害活性を有していた。一方、鎮痛作用の報告があるゾレドロネート、パミドロネートおよびクロドロネートのビスホスホネートは受容体阻害活性を有さず、これらの鎮痛作用は異なるメカニズムによると予想された。

【表1】

被験化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
本発明 ミノドロン酸	62.9
比較1 suramin	193.9
比較2 TNP-ATP	0.18
比較3 ゾレドロネート	>300
比較4 パミドロネート	>300
比較5 クロドロネート	>300

##### 【0014】

##### 試験例2：αβ-meATP誘発疼痛行動に対する作用

Br. J. Pharmacol., 122, p365 (1997)並びにJ. Neurosci., 20, p16 (2000)に記載された方法を参考にして試験を実施した。マウスに被験物質または溶媒を10 ml/kgの容量で腹腔内投与した。その30分後にP2X<sub>1, 2/3, 3</sub>受容体作動薬であるαβ-meATP (0.6 μmol/20 μl) を左肢足裏に皮下投与した。αβ-meATP投与直後から5分間に起こるlifting (投与側足裏を床面から離す行動) とlicking (投与側足裏を舐めたり噛んだりする行動) の合計時間を測定した。ミノドロン酸水和物は30mg/kgの投与量で疼痛行動を抑制した。結果を図1に示す。

##### 試験例3：酢酸誘発疼痛行動に対する作用

Pain, 96, p99 (2002)に記載された方法を参考にして試験を実施した。マウスに被験物



質または溶媒を10 ml/kgの容量で皮下投与した。その30分後に0.6 %酢酸腹腔内投与 (10 ml/kg) した。酢酸投与後2-17分の15分間に起こるwrithing (体軀よじり行動) 回数を計測した。ミノドロン酸水和物は10及び30mg/kgの投与量で用量依存的にwrithing行動を抑制した。結果を図 2 に示す。

【0 0 1 5】

試験例 4 : formalin誘発疼痛行動に対する作用

Br. J. Pharmacol., 128, p1497 (1999)に記載された方法を参考にして試験を実施した。マウスに被験物質または溶媒を10 ml/kgの容量で皮下投与した。その30分後にformalinを足裏に皮下投与 (2.0 %, 20  $\mu$  l/body) した。formalin投与直後から30分間にわたり5分毎のlifting (投与側足裏を床面から離す行動) とlicking (投与側足裏を舐めたり噛んだりする行動) の合計時間を計測した。formalin投与後0-5分を第I相, 10-30分を第II相と定義し, それぞれの相に起こるliftingとlickingの合計時間を算出した。ミノドロン酸水和物は30 mg/kgの投与量で第I相には影響を与えずに第II相の鎮痛行動のみを抑制した。

【図面の簡単な説明】

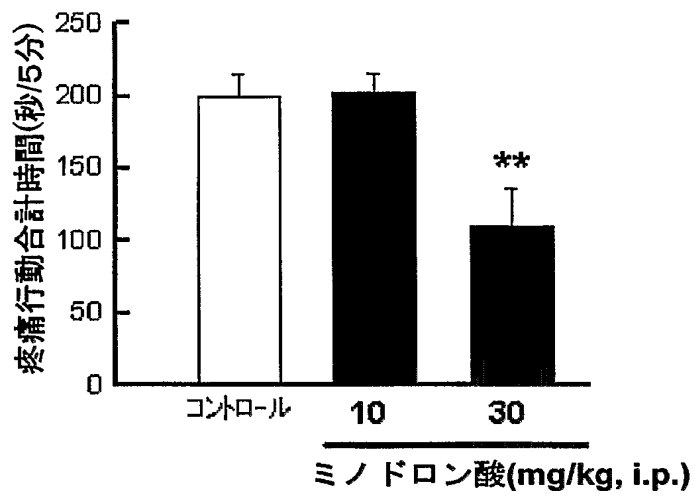
【0 0 1 6】

【図 1】 図 1 は、試験例 2 における  $\alpha \beta$ -meATP誘発疼痛行動に対するミノドロン酸の抑制作用を示す。\*はコントロール群との有意差を示す (\*\* :  $p < 0.01$ , Dunnett-検定)。

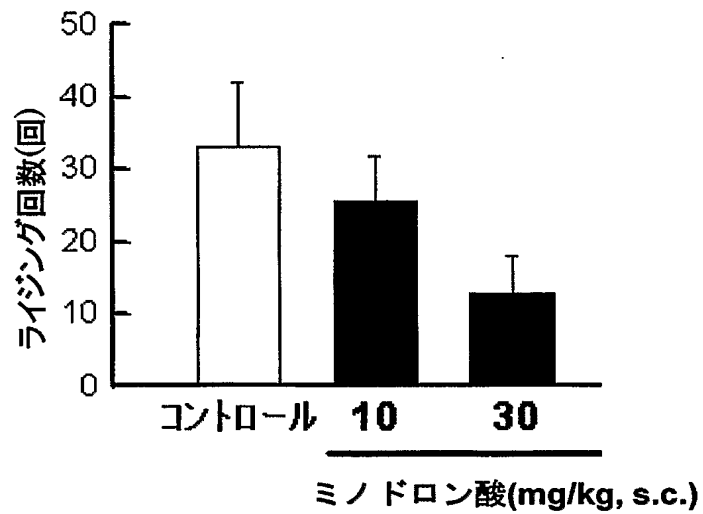
【図 2】 図 2 は、試験例 3 の酢酸誘発疼痛行動に対するミノドロン酸の抑制作用を示す。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】  $P2X_2/3$ ,  $3$  受容体阻害に基づく、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛の治療あるいは予防に有効な、新しいタイプの疼痛治療薬あるいは疼痛予防薬の創製。

【解決方法】 本発明者等は  $P2X_2/3$ ,  $3$  受容体を阻害する新しいタイプの化合物を鋭意探索していたところ、骨吸収抑制作用を有するビスホスホネートの 1 種であるミノドロン酸が良好な  $P2X_2/3$ ,  $3$  受容体阻害作用を有し、各種疼痛の予防もしくは治療剤となりうることを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は、ミノドロン酸若しくはその塩を有効成分として含有する  $P2X_2/3$ ,  $3$  受容体阻害剤、殊に鎮痛剤に関するものである。

本発明の、「 $P2X_2/3$  及び/又は  $P2X_3$  受容体阻害剤」は、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛及び神経因性疼痛の様々な痛みに関わる分子として知られている  $P2X_2/3$ ,  $3$  受容体の機能を阻害することから、 $P2X_2/3$ ,  $3$  受容体が痛みの伝達に関与している各種疼痛の予防もしくは治療に有用である。

【選択図】 無し

特願 2 0 0 4 - 0 2 4 1 1 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 6 6 7 7 ]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号

氏 名 山之内製薬株式会社